

## ORIGINAL

# Evaluación de la adherencia primaria a medicamentos en pacientes con enfermedades crónicas afiliados al Seguro de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires: estudio de cohorte retrospectiva<sup>☆</sup>



Francisco Emiliano Peper<sup>\*</sup>, Santiago Esteban y Sergio Adrian Terrasa

Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Recibido el 22 de octubre de 2016; aceptado el 31 de enero de 2017

Disponible en Internet el 16 de mayo de 2017

### PALABRAS CLAVE

Adherencia primaria;  
Cáncer de mama;  
Diabetes mellitus tipo 2;  
Osteoporosis;  
Registros electrónicos

### Resumen

**Objetivos:** Evaluar la proporción de afiliados al Seguro de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires con adherencia primaria a: 1) bifosfonatos para la prevención secundaria de fractura osteoporótica; 2) insulina y metformina para el tratamiento de diabetes tipo 2, y 3) tamoxifeno en el contexto del tratamiento del cáncer mamario.

**Diseño:** Cohorte retrospectiva para determinar la proporción de la adherencia primaria durante los años 2012 y 2013.

**Emplazamiento:** Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

**Participantes:** Afiliados al Seguro de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires, a quienes en el periodo descrito anteriormente se les hubiera realizado una prescripción electrónica nueva de los fármacos descritos previamente. Fueron evaluadas 1.403 nuevas prescripciones electrónicas de los fármacos analizados, de las cuales se excluyeron 673 por no cumplir con los criterios de inclusión.

**Mediciones principales:** Adherencia primaria: constatación de que se dispensó la nueva medicación durante los primeros 30 días de haber sido realizada la prescripción electrónica índice. El análisis primario evaluó la proporción de adherencia primaria de los diferentes medicamentos. Se realizó un análisis bivariado para comparar las características y los posibles predictores.

**Resultados:** La proporción de adherencia primaria para los fármacos y las familias de los fármacos analizados fue: bifosfonatos, 93%; metformina, 88%; insulina, 96%; y tamoxifeno, 92%.

<sup>☆</sup> Presentación previa en el XIV Congreso de la Federación Argentina de Medicina Familiar y General en Huerta Grande, Córdoba, Argentina (2015).

<sup>\*</sup> Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [francisco.peper@hospitalitaliano.org.ar](mailto:francisco.peper@hospitalitaliano.org.ar) (F.E. Peper).

**Conclusiones:** Este es el primer estudio que evaluó la adherencia primaria en Argentina y, según los resultados de nuestra búsqueda, el primero en el mundo para tamoxifeno. La adherencia primaria documentada en nuestra investigación fue algo mayor que la informada en la bibliografía.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Primary adherence;  
Breast cancer;  
Type 2 diabetes;  
Osteoporotic;  
Electronic health records

## Evaluation of primary adherence to medications in patients with chronic conditions: A retrospective cohort study

### Abstract

**Objectives:** To assess the proportion of members of a private health insurance at the Hospital Italiano de Buenos Aires with primary adherence to, 1) bisphosphonates for secondary prevention of osteoporotic fractures, 2) insulin and metformin in type 2 diabetes, and 3) tamoxifen in the context of treatment of breast cancer.

**Design:** Retrospective cohort study to determine the proportion of primary treatment adherence during 2012 and 2013.

**Site:** Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

**Participants:** Members of the Hospital Italiano de Buenos Aires private health insurance, who had received a new electronic prescription (alendronate or ibandronate for secondary prevention of fractures following an osteoporotic fracture; insulin and/or metformin for type 2 diabetes; or tamoxifen as a treatment for breast cancer) during the years 2012 and 2013. An analysis was performed on 1,403 new electronic prescriptions, of which 673 were excluded for not meeting the inclusion criteria.

**Main measurements:** Primary adherence has been defined as the execution of a first-time treatment after it was agreed with the health care provider. The primary analysis assessed the proportion of primary adherence for the three medications. A bivariate analysis was performed to compare the characteristics and potential predictors of primary adherence.

**Results:** Primary adherence for each drug group was, 93% Bisphosphonates, 88% Metformin, 96% Insulin, and 92% Tamoxifen.

**Conclusions:** To the best of our knowledge, this is the first study that has evaluated primary adherence in Argentina, and the first for Tamoxifen world wide. The primary adherence documented in our study was somewhat higher than that reported in the literature.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

En concordancia con la Organización Mundial de la Salud definimos la *adherencia* como «[...] el grado en el que la conducta del paciente se corresponde con lo acordado con su proveedor de salud [...]»<sup>1</sup>. En sintonía con la propuesta de la guía NICE<sup>2</sup>, esta definición presume un acuerdo entre el paciente y/o su familia, y el equipo de salud tratante.

El aumento de la adherencia a las intervenciones puede tener un impacto en la salud pública mayor que la mejora de cualquier tratamiento médico específico<sup>3</sup>. Las principales causas de falta de adherencia son la falta de comunicación entre el proveedor de salud y el paciente, las barreras socioeconómicas y la complejidad de las indicaciones<sup>4</sup>.

Evaluar el nivel de adherencia suele ser una tarea difícil<sup>5</sup> ya que, idealmente, requiere que el paciente no sepa que está siendo evaluado, lo que puede realizarse a través de métodos directos (observación, medición de metabolitos del fármaco en sangre, medición de marcadores biológicos) y métodos indirectos (reportes por parte

de los pacientes, recuento de píldoras, adquisición de medicación)<sup>5</sup>.

Una metodología útil y económica es la evaluación de la adherencia mediante la utilización de registros electrónicos<sup>4</sup> de los episodios clínicos y de la adquisición o compra de medicaciones<sup>6</sup>.

Se denomina adherencia primaria<sup>1</sup> a la ejecución por primera vez de un tratamiento después de haberlo acordado con el proveedor de salud. No hemos identificado estudios que hayan evaluado la adherencia primaria en Argentina o en Latinoamérica, y los pocos<sup>6-21</sup> que lo han hecho a nivel mundial incluyeron personas con diabetes, osteoporosis, hipertensión arterial, eventos cardiovasculares agudos y/o problemas dermatológicos. Según el tipo de metodología implementada, la población objetivo y el sistema de salud en el cual fue realizada la investigación, la falta de adherencia primaria oscila entre el 2,4 y el 30,7%<sup>9</sup>. Si bien no hay un punto de corte estipulado, la mayoría de los estudios toman los primeros 30 días desde que fue indicada electrónicamente como límite temporal máximo para definir que un paciente es adherente primario.

Como era de esperar, existe evidencia de que los individuos con problemas de adherencia a las intervenciones eficaces, para modificar el curso de sus enfermedades crónicas, presentan mayor riesgo de tener resultados desfavorables en salud<sup>2</sup>. Ejemplos de los mismos serían el tratamiento con metformina o insulina en pacientes con diabetes tipo 2<sup>22,23</sup>, el tamoxifeno para el tratamiento del cáncer de mama<sup>24,25</sup>, y los bifosfonatos para la prevención secundaria de la fractura osteoporótica<sup>26,27</sup>. Sin embargo, el impacto de la falta de adherencia primaria sobre los resultados en salud no ha sido caracterizado adecuadamente aún.

## Objetivos

Evaluar la proporción de afiliados al Seguro de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires con adherencia primaria a:

- 1) Bifosfonatos para la prevención secundaria de la fractura osteoporótica.
- 2) Insulina y metformina para el tratamiento de la diabetes tipo 2.
- 3) Tamoxifeno en el contexto del tratamiento del cáncer mamario.

## Método

**Diseño.** Cohorte retrospectiva para determinar la proporción de la adherencia primaria durante los años 2012 y 2013. Se definió adherencia primaria a la constatación de que se dispensó la *nueva medicación* durante los primeros 30 días de haber sido realizada la prescripción electrónica índice. Se entiende que una medicación es *nueva* si se constata que el paciente en cuestión no había recibido dicho fármaco u otro con el mismo efecto terapéutico y mecanismo de acción durante los 12 meses previos a la prescripción que motivó la inclusión del paciente en este trabajo.

**Lugar.** El trabajo se llevó a cabo en el Hospital Italiano Buenos Aires, Argentina, hospital universitario privado de alta complejidad, en cuya historia clínica electrónica se registra toda la información médica del paciente (clínica, de prescripción de fármacos y de estudios diagnósticos). El Hospital Italiano de Buenos Aires posee un Seguro de Salud que cuenta con un sistema centralizado de farmacias propias que ofrecen el 60% de descuento en los precios de lista de las farmacias comerciales en la mayoría de los medicamentos.

**Fuente de datos.** La farmacia del Hospital Italiano de Buenos Aires dispensa el 80% de la medicación ambulatoria y posee un sistema de registro electrónico que nos permitió recuperar la información relevante para nuestra investigación.

Dado que la insulina y el tamoxifeno tienen una cobertura del 100% por estar incluidos en la lista del Programa Médico Obligatorio (PMO<sup>a</sup>), consideramos que la probabilidad de que los afiliados al Seguro de Salud lo

adquirieran fuera del sistema de farmacia del Hospital Italiano de Buenos Aires era mínima. Para evaluar la adherencia primaria a estos medicamentos fue solicitada una lista de los registros de prescripción electrónica y dispensación de dichos productos entre el 01/01/2012 y el 31/12/2013.

Sin embargo, debido a su menor costo y cobertura (no son cubiertos por el PMO), sospechamos que una fracción no despreciable de pacientes compraban la metformina y los bifosfonatos en farmacias externas a la del Hospital Italiano de Buenos Aires, lo que habría conducido a que fueran incorrectamente clasificados en el grupo de los individuos con falta de adherencia primaria.

Para evitar este posible sesgo de mala clasificación realizamos un análisis subjetivo de la adherencia. Para ello decidimos limitar nuestro periodo de observación al segundo semestre de 2013 y contactar telefónicamente a quienes se les había prescrito dichos fármacos sin que existiera constancia de su dispensación. Entonces, fueron clasificados como individuos «con falta de adherencia primaria» a dichos fármacos solamente los individuos que confirmaron telefónicamente no haberlos adquirido. En quienes se confirmaba telefónicamente la falta de adherencia primaria se interrogaba sobre las posibles causas (x, y, z, etc.) a través de un cuestionario estructurado.

Antes de comenzar la entrevista telefónica, se le leía el consentimiento informado oral al paciente o al responsable de la administración de la medicación (si el paciente no estaba en condiciones de contestarlo). El manual de instrucciones de la entrevista y el formulario de recolección de los datos se adjuntan en el [anexo 1](#).

**Población.** Afiliados al Seguro de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires domiciliados en el área de cobertura de su sistema de farmacias, a quienes en los periodos de tiempo descritos anteriormente se les haya realizado una prescripción electrónica nueva de: 1) alendronato o ibandronato para la prevención secundaria de fracturas posteriormente a una fractura osteoporótica; 2) insulina y/o metformina para el tratamiento de la diabetes tipo 2, o 3) tamoxifeno como tratamiento para el cáncer de mama.

**Criterios de inclusión:** 1) no haber recibido la indicación, ni haber comprado dicho fármaco u otros medicamentos con el mismo efecto terapéutico y mecanismo de acción durante los 12 meses previos a la prescripción índice; 2) haber permanecido como afiliado al Seguro de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires un mínimo de 12 meses previamente a la prescripción inicial, y de 6 meses posteriores a la prescripción que motivó la inclusión en el estudio, y 3) tener registrado en la historia clínica electrónica el diagnóstico o el problema para el cual se indicó la nueva medicación.

**Potenciales predictores** de adherencia primaria: sexo y edad al momento de la prescripción inicial, cuidados coordinados por un médico de cabecera (definidos como un índice de prestador habitual de cuidado mayor de 0,5 durante los 12 meses previos a la prescripción electrónica que motivó la inclusión del paciente en este trabajo)<sup>28</sup>.

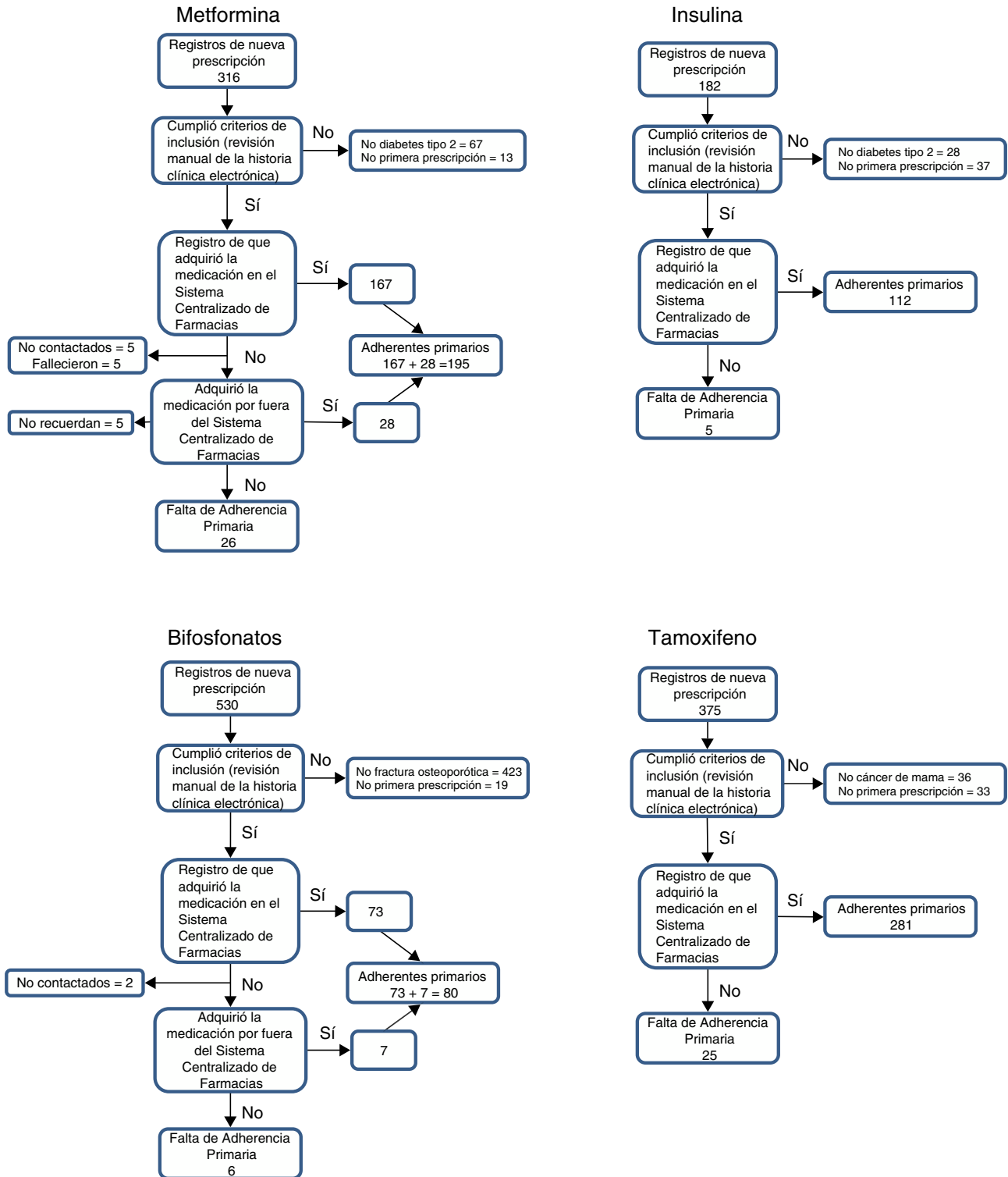
Como otros posibles predictores de adherencia primaria se evaluaron el antecedente de al menos una consulta no programada en la central de emergencias de adultos y/o los consultorios de demanda espontánea durante los 6 meses previos a la prescripción inicial, la intercurencia

<sup>a</sup> El Programa Médico Obligatorio establece las prestaciones básicas esenciales que deben garantizar las Obras Sociales y Agentes del Seguro a toda la población beneficiaria, como por ejemplo la cobertura del 100% de medicamentos oncológicos o insulina.

de internación (durante el mismo periodo de tiempo), la utilización del sistema de dispensación domiciliaria de medicamentos de la farmacia (*delivery*), la utilización de la página web para los afiliados del Seguro de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires, el tiempo transcurrido desde que el individuo se afilió al Seguro de Salud del

Hospital Italiano de Buenos Aires hasta el momento de la prescripción inicial, y la posología de la indicación consignada en la historia clínica electrónica.

A través de una revisión manual de cada historia clínica electrónica, el investigador principal validó que cumplieran los criterios de inclusión todas las personas que habían sido



**Esquema general del estudio:** Descripción de los procesos para verificar la adherencia primaria para los diferentes fármacos evaluados.

seleccionadas a través de los registros electrónicos (historia clínica electrónica y registros de farmacia).

## Análisis estadístico

El análisis primario evaluó la proporción de adherencia primaria de los diferentes medicamentos. Se realizó un análisis bivariado para comparar las características y los posibles predictores de adherencia primaria. Los datos continuos fueron resumidos a través de su media y su desviación estándar cuando la distribución fue normal y con su mediana y su rango intercuartílico cuando no lo fue.

Fueron construidos 2 modelos predictivos de adherencia primaria para cada uno de los grupos de fármacos:

El «modelo 1» se basó en las experiencias de Zeber et al.<sup>1</sup> y Fischer et al.<sup>12</sup>, e incluyó sexo, edad y cuidados coordinados por un médico de cabecera.

En el «modelo 2» se decidió incluir, además de las covariables utilizadas para construir el modelo 1, las variables que habían mostrado asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con la adherencia primaria en el análisis bivariable (crudo) de nuestros datos, lo que permitió evaluar la capacidad predictiva independiente de estas últimas (después de ajustar por los predictores para los que ya contábamos con antecedentes bibliográficos).

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires con el número 2338. Se trabajó de manera confidencial con los datos de los pacientes.

Los datos se analizaron mediante el software Stata 13.0.

## Resultados

Se obtuvieron los datos de 1.403 pacientes desde el departamento de Informática Médica, de los cuales se excluyeron 656 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión mediante la validación manual.

### Características de los pacientes

A lo largo de los periodos estudiados fueron documentadas 747 nuevas prescripciones electrónicas de los fármacos analizados. En la [tabla 1](#) se muestran las características demográficas de la muestra y su perfil de uso de los servicios de salud.

La [tabla 2](#) describe la proporción de adherencia primaria y la estimación de su precisión, para los fármacos y familias de fármacos analizados: bifosfonatos, 93%; metformina, 88%; insulina, 96%; y tamoxifeno, 92%.

### Bifosfonatos

Del total de 88 pacientes en quienes figuraba la prescripción inicial de bifosfonatos, fueron identificados 15 en quienes no se había constatado la dispensación de dicho fármaco en el sistema centralizado de farmacias del Hospital Italiano de Buenos Aires. Dos de ellos fueron excluidos, uno había fallecido a la fecha del llamado y el otro no atendió el teléfono en ninguno de los 3 intentos de comunicación realizados en diferentes días y horarios. En el

análisis de las entrevistas telefónicas, el 53,9% de los que contestaron la encuesta telefónica manifestaron haber adquirido la medicación fuera del sistema centralizado de farmacias del Hospital Italiano de Buenos Aires durante los primeros 30 días de haberse efectuado la prescripción. No se constataron diferencias estadísticamente significativas entre los que pudieron ser contactados y los que no ([tabla 3](#)). Solo el 16% de los pacientes adquirieron la medicación pasados los 30 días de haberse efectuado la prescripción.

### Metformina

Del total de 236 pacientes en quienes figuraba la prescripción inicial de metformina, fueron identificados 69 en quienes no se había constatado la dispensación de dicho fármaco en el sistema centralizado de farmacias del Hospital Italiano de Buenos Aires. Diez de ellos no pudieron ser contactados (5 habían fallecido a la fecha del llamado y otros 5 no atendieron el teléfono en ninguno de los 3 intentos de comunicación realizados en diferentes días y horarios). En el análisis de las entrevistas telefónicas, el 51,9% de los que contestaron la encuesta telefónica manifestaron haber adquirido la medicación fuera del sistema centralizado de farmacias del Hospital Italiano de Buenos Aires. Se constató que los no contactados tenían un promedio de 5 años más de tiempo de afiliación al Seguro de Salud, y quintuplicaban a los que habían respondido en el antecedente de haber estado internado en los 6 meses previos, que los que pudieron ser contactados, sin diferencias estadísticamente significativas respecto de sexo y edad ([tabla 3](#)). Solo el 10% de los pacientes adquirieron la medicación pasados los 30 días de haberse efectuado la prescripción.

### Predictores de adherencia primaria

De todos los potenciales predictores explorados, en el análisis bivariado ([tabla 4](#)), solo se documentó asociación directa entre la adherencia primaria a la metformina y los años de afiliación al Seguro de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires (diferencia promedio de 4,2 años de afiliación;  $p = 0,007$ ). Esta asociación se mantuvo después de ajustar por edad, sexo y por el antecedente de cuidados coordinados por un médico de cabecera (OR: 1,1; IC 95%: 1-1,2;  $p = 0,01$ ).

No se documentaron asociaciones estadísticamente significativas entre los potenciales predictores y el resto de los fármacos analizados.

## Discusión

Este es el primer trabajo que ha evaluado en Argentina la adherencia primaria. Como pudimos observar en nuestra población, y en concordancia con estudios previos<sup>1</sup>, la adherencia primaria fue diferente según la enfermedad y el tipo de medicamento prescrito: muy alta para insulina en pacientes con diabetes tipo 2, para tamoxifeno en pacientes con cáncer mamario y bifosfonatos para la prevención secundaria de fractura osteoporótica; y

**Tabla 1** Descripción de las características de la población en la que se evaluó la adherencia primaria a diferentes familias de fármacos

	Bifosfonatos <sup>a</sup> (n = 88)	Metformina (n = 236)	Insulina (n = 117)	Tamoxifeno (n = 306)
Mediana de edad (RIC)	77 (69-83,7)	69 (62,5-76)	67 (59,5-75)	65,5 (52-76)
Mediana de años de afiliado al Seguro de Salud (RIC)	7 (2-12)	6,56 (1,8-12)	12,2 (6,7-16,7)	7,5 (3-13)
Sexo femenino	89,8%	48,4%	36,8%	100%
Cuidados coordinados por un médico de cabecera	12,5%	31,2%	16,2%	5,9%
Al menos un episodio	100%	96,4%	91,5%	95,1%
	De consulta no programada <sup>b</sup>	27,3%	15,4%	54,7%
	De consulta a la central de emergencias <sup>b</sup>	8%	6,3%	30,8%
	De internación <sup>b</sup>	52,3%	56,1%	47%
	De uso de la página web para afiliados del Seguro de Salud <sup>c</sup>	100%	96,4%	98,3%
	De uso del sistema de reparto domiciliario de la farmacia del Seguro de Salud <sup>c</sup>	29,5%	38,6%	45,4%
Fractura	Cadera	29,5%	38,6%	45,4%
	Columna	38,6%	45,4%	
	Muñeca	45,4%		

<sup>a</sup> Alendronato: n = 7; ibandronato: n = 81.

<sup>b</sup> Durante los 6 meses previos a la prescripción índice.

<sup>c</sup> Al menos una vez antes de la prescripción índice.

algo menor para la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

Por otro lado, hemos documentado una asociación directa y estadísticamente significativa entre la adherencia primaria y los años de afiliación al Seguro de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires.

### Limitaciones

El hecho de que los fármacos analizados tengan una cobertura o financiación diferente hace que no sea posible compararlos entre ellos, dado que la cobertura podría operar como variable modificadora del efecto.

Las comunicaciones telefónicas para detectar pacientes que pudieran haber comprado metformina y bifosfonatos fuera del sistema de farmacias centralizadas del Seguro de Salud fueron ejecutadas después de un año de realizadas dichas prescripciones. Esto implica que la respuesta de los entrevistados telefónicamente respecto de si habían

obtenido o no la medicación sea menos fidedigna (sesgo del recuerdo).

Por otro lado, no descartamos que el entrevistado o su cuidador pueda haber querido agradar al entrevistador afirmando que había obtenido la medicación cuando no lo había hecho (sesgo de cortesía).

Respecto de los resultados del análisis multivariable que exploró otros potenciales predictores de adherencia primaria más allá del tiempo de afiliación al Seguro de Salud, vale aclarar que esta investigación no contaba con poder suficiente para descartar su existencia.

### Integración con trabajos previos

Al igual que la nuestra, la mayoría de las investigaciones que nos precedieron habían analizado la adherencia primaria de poblaciones afiliadas a seguros de salud de sus respectivos países<sup>6,8-10,12,13,16,19,20</sup>, por lo que consideramos que es posible realizar comparaciones; aun así hay que

**Tabla 2** Adherencia primaria a las diferentes familias de fármacos evaluadas

	Adherencia primaria	
	n adherentes/n total	Media (IC 95%)
Bifosfonatos <sup>a</sup>	80/86	93 (87-98)
Metformina	195/221	88 (84-93)
Insulina	112/117	96 (92-99)
Tamoxifeno	281/306	92 (89-95)

<sup>a</sup> Alendronato: n = 7; ibandronato: n = 79.

**Tabla 3** Diferencias entre los pacientes contactados y los no contactados telefónicamente

		Bifosfonatos <sup>a</sup> (n = 15)			Metformina (n = 69)		
		Contactados (n = 13)	No contactados (n = 2)	p	Contactados (n = 59)	No contactados (n = 10)	p
Media de edad		72,2	71	0,88	66,9	69,1	0,59
Media de años de afiliado al Seguro de Salud		8	15	0,14	5,1	10,2	0,008
Sexo femenino		92,3%	50%	0,1	45,8%	30%	0,35
Cuidados coordinados por un médico de cabecera		7,7%	0	0,68	35,6%	20%	0,33
Al menos un episodio	De consulta no programada <sup>b</sup>	100%	100%	NA	98,3%	100%	0,67
	De consulta a la central de emergencias <sup>b</sup>	23,1%	0	0,44	10,2%	30%	0,08
	De internación <sup>b</sup>	0	0	NA	6,8%	40%	0,02
	De uso de la página web para afiliados del Seguro de Salud <sup>c</sup>	53,8%	0	0,15	54,2%	50%	0,8
	De uso del sistema de reparto domiciliario de la farmacia del Seguro de Salud <sup>c</sup>	100%	100%	NA	94,9%	100%	0,46
Fractura	Cadera	30,8%	50%	0,59			
	Columna	46,2%	0	0,21			
	Muñeca	46,2%	50%	0,91			

<sup>a</sup> Alendronato: n = 1; ibandronato: n = 14.

<sup>b</sup> Durante los 6 meses previos a la prescripción índice.

<sup>c</sup> Al menos una vez antes de la prescripción índice.

tener precaución, ya que cada país puede tener una forma diferente de financiación de sus medicamentos y no pudimos encontrar esa información en los artículos citados.

Si bien la bibliografía disponible había documentado que la adherencia primaria en pacientes con diabetes tipo 2 varía entre el 68,6<sup>12</sup> y el 89%<sup>16</sup>, no contábamos con información sobre la adherencia primaria a cada tratamiento en particular. Para metformina observamos una adherencia primaria del 88% y para insulina, del 96%. La mayor adherencia primaria a la insulina observada en nuestra población puede ser consecutiva a que suele ser prescrita en individuos con enfermedad más avanzada y a que los pacientes la reciben gratuitamente, ya que cuenta con una cobertura del 100% en el Programa Médico Obligatorio de Argentina, lo que no ocurre con la metformina.

Respecto de los bifosfonatos, la bibliografía informa una adherencia primaria global (prevenciones primaria y secundaria de la fractura osteoporótica) que va del 70<sup>10</sup> al 85%<sup>20</sup>, menor que el 93% que hemos documentado en nuestra población. Esta diferencia puede obedecer a que nuestro trabajo incluyó un espectro de enfermos más graves, puesto que todos ellos ya habían sufrido una fractura osteoporótica (prevención secundaria).

No pudimos identificar trabajos que hubieran evaluado la adherencia primaria al tamoxifeno en personas con cáncer de mama, que fue del 92% en nuestra población. Esta

alta adherencia primaria probablemente es consecutiva al impacto emocional que genera el diagnóstico de una enfermedad oncológica en los pacientes y su familia, y a que este fármaco también es recibido en forma gratuita por la misma razón que la insulina (100% de cobertura en el Programa Médico Obligatorio de Argentina).

A diferencia de Zeber et al.<sup>1</sup>, no hemos detectado asociación entre la adherencia primaria y el uso del Seguro de Salud (visitas a la central de emergencias, internaciones, etc.), lo que, como mencionamos previamente, puede haber sido consecutivo a un escaso poder estadístico debido a la baja proporción de pacientes con falta de adherencia primaria en nuestra población.

Si bien no existe un consenso total para la definición de adherencia primaria, dado que es la más usada, utilizamos los 30 días como límite temporal máximo para que el paciente obtenga la medicación en cuestión antes de catalogarlo como no adherente primario. Si bien esta definición implica cierta rigidez —como todas las definiciones que utilizan un punto de corte—, vale destacar que a través de las entrevistas telefónicas hemos documentado que solo el 10 y el 16% de los pacientes con prescripción de metformina y bifosfonatos, respectivamente, refirieron haber obtenido la medicación pasado ese periodo de tiempo. Dados estos hallazgos, consideramos que los límites temporales de esta definición de adherencia primaria son razonables.

**Tabla 4** Resultados del análisis crudo (bivariado) entre la adherencia primaria a las diferentes familias de fármacos y sus potenciales predictores

	Bifosfonatos <sup>a</sup> (n = 86)			Metformina (n = 221)			Insulina (n = 117)			Tamoxifeno (n = 306)			
	Adherente	No adherente	p	Adherente	No adherente	p	Adherente	No adherente	p	Adherente	No adherente	p	
Mediana de edad (RIC)	78 (70-83,5)	69 (68-77)	0,23	70 (63-76)	67,5 (61-74)	0,69	67 (59,5-75)	75 (60-77)	0,7	55 (62-76)	66,5 (55-78)	0,38	
Mediana de años de afiliado al Seguro de Salud (RIC)	7 (2-12)	3,5 (0-8)	0,28	7,5 (2-12,8)	3,3 (0,83-6,67)	0,007	12 (6,5 - 16,5)	13 (12-17)	0,44	7 (3-13)	8 (5,5-13,5)	0,79	
Sexo femenino	91,2%	83,3%	0,45	47,6%	53,8%	0,34	36,6%	40%	0,87	100%	100%	NA	
Cuidados coordinados por un médico de cabecera	13,7%	0%	1	31,7%	26,9%	0,82	15,2%	40%	0,18	5,7%	8,3%	0,64	
Al menos un episodio	De consulta no programada <sup>b</sup>	100%	100%	NA	95,9%	100%	0,6	91,1%	100%	0,48	95,4%	91,7%	0,33
	De consulta a la central de emergencias <sup>b</sup>	28,7%	16,6%	1	16,4%	7,6%	0,38	56,3%	20%	0,17	22,3%	37,5%	0,12
	De internación <sup>b</sup>	8,7%	0%	1	6,1%	7,6%	0,67	32,1%	0%	0,32	49,6%	37,5%	0,29
	De uso de la página web para afiliados del Seguro de Salud <sup>c</sup>	53,7%	50%	1	55,3%	61,5%	0,67	47,3%	40%	0,74	57,1%	70,8%	0,2
	De uso del sistema de reparto domiciliario de la farmacia del Seguro de Salud <sup>c</sup>	100%	100%	1	96,4%	96,1%	1	98,2%	100%	0,76	50,4%	62,5%	0,29
Fractura	Cadera	30%	16,6%	0,66									
	Columna	40%	33,3%	1									
	Muñeca	42,5%	83,3%	0,087									

<sup>a</sup> Alendronato: n = 7; ibandronato: n = 79.

<sup>b</sup> Durante los 6 meses previos a la prescripción índice.

<sup>c</sup> Al menos una vez antes de la prescripción índice.



## Conclusiones

Este es el primer estudio que evaluó la adherencia primaria en Argentina y, según los resultados de nuestra búsqueda, el primero en el mundo para el tamoxifeno. La adherencia primaria documentada en nuestra investigación fue algo mayor que la informada en la bibliografía.

### Lo conocido sobre el tema

- Evaluar el nivel de adherencia suele ser una tarea difícil.
- Una metodología útil y económica es la monitorización de la adherencia mediante la utilización de registros electrónicos de los episodios clínicos y de los retiros o compras de medicaciones.
- Los individuos con problemas de adherencia presentan mayor riesgo de tener resultados desfavorables en salud.

### Qué aporta este estudio

- Este es el primer estudio que evaluó la adherencia primaria en Argentina y Latinoamérica.
- Este es el primer estudio que evaluó la adherencia primaria para el tamoxifeno.
- La adherencia primaria documentada en nuestra investigación fue algo mayor que la informada en la bibliografía.

## Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflictos de intereses.

## Agradecimientos

A Luis Angel di Giuseppe, farmacéutico del Hospital Italiano de Buenos Aires.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.aprim.2017.01.013](https://doi.org/10.1016/j.aprim.2017.01.013).

## Bibliografía

1. Zeber JE, Manias E, Williams AF, Hutchins D, Udezi WA, Roberts CS, et al., ISPOR Medication Adherence Good Research Practices Working Group. A systematic literature review of psychosocial and behavioral factors associated with initial medications adherence & persistence special interest group. *Value Health*. 2013;16:891–900.
2. Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, Kuntze S, Smithson H, Benson J, et al. Clinical guidelines and evidence review for medicines adherence: Involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2009 [actualizado Ene 2009]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg76/evidence/full-guideline-242062957>
3. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. World Health Organization; 2003. Disponible en: [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_introduction.pdf](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_introduction.pdf)
4. Williams AB. Issue brief: Medication adherence and health IT. The Office of the National Coordinator for Health Information Technology; 2014. Disponible en: [https://www.healthit.gov/sites/default/files/medicationadherence\\_and\\_hit\\_issue\\_brief.pdf](https://www.healthit.gov/sites/default/files/medicationadherence_and_hit_issue_brief.pdf)
5. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487–97.
6. Shah NR, Hirsch AG, Zacker C, Taylor S, Wood GC, Stewart WF. Factors associated with first-fill adherence rates for diabetic medications: A cohort study. *J Gen Intern Med*. 2009;24:233–7.
7. Tamblyn R, Equale T, Huang A, Winslade N, Dirán P. The incidence and determinants of primary nonadherence with prescribed medication in primary care. *Ann Intern Med*. 2014;160:441–50.
8. Fischer MA, Choudhry NK, Brill G, Avorn J, Schneeweiss S, Hutchins D, et al. Trouble getting started: Predictors of primary medication nonadherence. *Am J Med*. 2011;124:1081.
9. Cheetham TC, Niu F, Green K, Scott RD, Derose SF, Vansomphone SS, et al. Primary nonadherence to statin medications in a managed care organization. *J Manag Care Pharm*. 2013;19:367–73.
10. Reynolds K, Muntner P, Cheetham TC, Harrison TN, Morisky DE, Silverman S, et al. Primary non-adherence to bisphosphonates in an integrated healthcare setting. *Osteoporos Int*. 2013;24:2509–17.
11. Solomon MD, Majumdar SR. Primary non-adherence of medications: Lifting the veil on prescription-filling behaviors. *J Gen Intern Med*. 2010;25:280–1.
12. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary medication non-adherence: Analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med*. 2010;25:284–90.
13. Shah NR, Hirsch AG, Zacker C, Wood GC, Schoenthaler A, Ogedegbe G, et al. Predictors of first-fill adherence for patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 2009;22:392–6.
14. Ko DT, Chiu M, Guo H, Austin PC, Marquis JF, Tu JV. Patterns of use of thienopyridine therapy after percutaneous coronary interventions with drug-eluting stents and bare-metal stents. *Am Heart J*. 2009;158:592–8.
15. Storm A, Andersen SE, Benfeldt E, Serup J. One in 3 prescriptions are never redeemed: Primary nonadherence in an outpatient clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:27–33.
16. Raebel MA, Ellis JL, Carrol NM, Bayliss EA, McGinnis B, Schroeder EB, et al. Characteristics of patients with primary non-adherence to medications for hypertension, diabetes, and lipid disorders. *J Gen Intern Med*. 2012;27:57–64.
17. Derose SF, Green K, Marrett E, Tunceli K, Cheetham TC, Chiu VY, et al. Automated outreach to increase primary adherence to cholesterol-lowering medications. *JAMA Intern Med*. 2013;173:38–43.
18. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with an without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;288:462–7.
19. Williams LK, Joseph CL, Peterson EL, Wells K, Wang M, Chowdhry VK, et al. Patients with asthma who do not fill their inhaled corticosteroids: A study of primary nonadherence. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1153–9.
20. Hogan KN, Milchak JL, Heilmann RM, Billups SJ, Delate T. Evaluation of primary nonadherence to oral bisphosphonate therapy. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:2046–7.

21. Shin J, McCombs JS, Sanchez RJ, Udall M, Deminski MC, Cheetam TC. Primary nonadherence to medications in an integrated healthcare setting. *Am J Manag Care*. 2012;18:426–34.
22. Currie CJ, Peyrot M, Morgan CL, Poole CD, Jenkins-Jones S, Rubin RR, et al. The impact of treatment noncompliance on mortality in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:1279–84.
23. Egede LE, Gebregziabher M, Echols C, Lynch CP. Longitudinal effects of medication nonadherence on glycemic control. *Ann Pharmacother*. 2014;48:562–70.
24. Hsieh KP, Chen LC, Cheung KL, Chang CS, Yang YH. Interruption and non-adherence to long-term adjuvant hormone therapy is associated with adverse survival outcome of breast cancer women — an Asian population-based study. *PLoS One*. 2014;9:e87027.
25. Harrow A, Dryden R, McCowan C, Radley A, Parsons M, Thompson AM, et al. A hard pill to swallow: A qualitative study of women's experiences of adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *BMJ Open*. 2014;4:e005285.
26. Ganda K, Schaeffer A, Pearson S, Seibel MJ. Compliance and persistence to oral bisphosphonate therapy following initiation within a secondary fracture prevention program: A randomized controlled trial of specialist vs. non-specialist management. *Osteoporos Int*. 2014;25:1345–55.
27. Lee YK, Ha YC, Yoon HB, Koo KH. Incidence of second hip fracture and compliant use of bisphosphonate. *Osteoporos Int*. 2013;24:2099–104.
28. Reid R, Haggerty J, McKendry R. Defusing the confusion: Concepts and measures of continuity of healthcare. Ottawa, Canada: Canadian Foundation for Healthcare Improvement/Fondation canadienne pour l'amélioration des services de santé; 2002 [actualizado Mar 2002]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/4682/05b4dab997d9148208f601f9ac938b396154.pdf>